

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-80069

(43)公開日 平成7年(1995)3月28日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 M 13/00

11/00

審査請求 未請求 請求項の数1 O.L (全4頁)

(21)出願番号 特願平5-227099

(22)出願日 平成5年(1993)9月13日

(71)出願人 000206956

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

(72)発明者 木村 勇三

徳島県徳島市南庄町4-33-10

(72)発明者 山田 圭吾

徳島県徳島市北沖洲4丁目9-15

(74)代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

(54)【発明の名称】 プロカテロールを含有するエアゾール製剤

(57)【要約】

【目的】 本発明は、環境上問題がなく、分散性及び再分散性が良好であり、長期保存後の粒度分布変化も生じ難いエアゾール製剤を提供することを目的とする。

【構成】 本発明のエアゾール製剤は、プロカテロール又はその塩、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、イソペンタン、n-ブタン及びレシチンを含有するエアゾール製剤である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロカテロール又はその塩、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、イソペンタン、n-ブタン及びレシチンを含有するエアゾール製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、プロカテロールを含有するエアゾール製剤に関する。

## 【0002】

【従来技術とその課題】 プロカテロール及びその塩は気管支拡張剤等として公知の化合物であり（特開昭60-120864号公報）、既にエアゾール製剤の形態で使用されている。現在用いられているエアゾール製剤には、噴射剤として液化クロロフルオロカーボン（CFC）が用いられているが、このCFCは大気オゾン層と反応しオゾン層を破壊し、そのため紫外線による皮膚障害等が大きな問題となっている。

【0003】 そこでオゾン層破壊に関するCFCを環境的により許容できる他の噴射剤への代替が急務となっている。

【0004】 本発明者は、プロカテロールを含有するエアゾール製剤につき種々の研究を重ねてきた。特開平2-200627号公報には、医薬、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、界面活性剤及び1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンより極性が高い少なくとも1種の化合物を含むエアゾール製剤が開示されている。しかしながら、該公報には、医薬としてプロカテロール又はその塩の開示がなく、更に該公報に具体的に実施例として示されている処方では製剤化が困難な場合があったり、これら処方に医薬としてプロカテロール又はその塩を使用した場合には下記のような不都合が生じ、到底所望のエアゾール製剤が製造され得ないことが判明した。即ち、該公報の実施例1、実施例7、実施例9、実施例13、実施例15及び実施例19～22の処方では、ソルビタントリオレエート（界面活性剤、スパン85）又はレシチン（リポイドS100）の1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（P134a）に対する溶解度が低いために、製剤化が困難であった。また、該公報の実施例2、実施例8及び実施例14の処方では、医薬として塩酸プロカテロールを使用した場合、塩酸プロカテロールの凝集が生じるのを避け得ず、肺への沈着率が低下するという問題が生じた。また、該公報の実施例4～6、実施例10～12及び実施例16～18の処方では、エタノールを含有するため、医薬として塩酸プロカテロールを使用した場合、塩酸プロカテロールの粒子径コントロールが困難になるという問題が生じた。更に該公報の実施例23の処方には、極めて高い圧力を必要とするために安全性に問題があった。このように上記公報に開示されている処方には、いずれも問題があり、該公報の技術をプロカテロールを含有するエアゾール製剤に適用する

ことができないと考えられていた。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、上記研究を更に重ねるうち、噴射剤として1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、イソペンタン及びn-ブタンの混合物を用い、更にレシチンを配合することにより、上記の問題が解決されるだけでなく、プロカテロール又はその塩の噴射時における有効粒子が十分に得られ、分散性が良好であり、また長期保存後の再分散性が良好であり、長期保存後の粒度分布変化等も生じ難いという優れたエアゾール製剤が得られることを見い出した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

【0006】 即ち、本発明は、プロカテロール又はその塩、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、イソペンタン、n-ブタン及びレシチンを含有するエアゾール製剤に係る。

【0007】 本発明のエアゾール製剤では、プロカテロール又はその塩の配合量は、その効果を発揮できる限り特に限定されるものではないが、通常製剤中に0.002～0.08重量%、好ましくは0.01～0.05重量%とするのがよい。また本発明のエアゾール製剤の1噴霧中にプロカテロール又はその塩が通常1～40μg、好ましくは5～20μg含有するように配合するのがよい。プロカテロールの塩には、通常の医薬的に許容される酸付加塩、例えば塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、亜硫酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸等の塩が含まれる。

【0008】 本発明では、噴射剤として1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、イソペンタン及びn-ブタンの混合物を用いることを必須とする。高沸点化合物を噴射剤に用いた場合、（1）蒸気圧が低くなり、噴射力が小さくなる、（2）噴射直後のプロカテロール又はその塩の回りを不揮発成分（高沸点化合物）が取り囲み、実際のプロカテロール等の粒子径よりも大きくなり、肺への沈着率が極僅かになる等の問題がある。本発明では、適度な蒸気圧を有し、噴射後直ちに揮散するような噴射剤として、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン/イソペンタン/n-ブタンの組合せが最も有効であることを見い出したものである。

【0009】 本発明において、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンはエアゾール製剤中に40～60重量%、好ましくは50重量%前後存在させるのがよい。また、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、イソペンタン及びn-ブタンの混合割合としては、通常1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン100重量部当り、イソペンタンを通常30～70重量部程度、好ましくは50重量部前後、またn-ブタンを通常30～70重量部程度、好ましくは50重量部前後それぞれ配合するのがよい。1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンの配合割合が多すぎると安定な懸濁系が得られず、逆に少なすぎると

と蒸気圧が低くなり、噴射力が小さくなるので、いずれも好ましくない。イソペンタン及びn-ブタンの配合割合が多すぎたり少なすぎると、適度な蒸気圧が得られず、いずれも好ましくない。

【0010】本発明のエアゾール製剤に配合されるレシチンとしては、従来公知のものを広く使用でき、例えば大豆等の植物由来のもの、卵黄等の動物由来のもの、水素添加レシチン等を挙げることができる。レシチンの配合量は、通常製剤中に0.01~0.1重量%、好ましくは0.02~0.06重量%とするのがよい。レシチンの配合量が多すぎると不溶のレシチンが析出し、逆に少なすぎると安定な懸濁系が得られなくなるので、いずれも好ましくない。

【0011】本発明のエアゾール製剤には、従来より慣用されている非イオン界面活性剤、油、調味剤等の各種成分を、本発明エアゾール製剤の安定性や有効粒子の割合を減少させない範囲内で適宜添加することができる。

【0012】本発明のエアゾール製剤を調製するに当っては、特に限定がなく、従来の方法を広く適用することができる。例えば(1) 気密型調製タンク内に噴射剤、分散剤、微粉碎原末を投入、加圧下均一分散系を得、(2) 調製タンクを冷却、常圧で液体状態とし、(3) 冷却下、エアゾール容器に調製液を小分け充填し、(4) 定量バルブを取り付け、クリンピングし、(5) ウエイトチェックで重量検査後、水浴にて漏洩検査を行ない、(6) 噴射検査実施後、包装すればよい。

【0013】本発明のエアゾール製剤を使用するに当っては、特に限定がなく、従来のエアゾール製剤と同じように使用すればよい。例えばアクチュエーターを口にくわえ、大きく息を吸い込みながら噴射される薬物を吸いし、その後数秒間息を止めた後、ゆっくりと息を吐き出すのがよい。

【0014】本発明のエアゾール製剤は、成人1回当たり1噴射~2噴射投与されるのがよい。本発明のエアゾール製剤の1日の投与量は、特に制限がなく、患者の年齢、性別、体重、疾患の程度等により適宜選択すればよい。

### 【0015】

【発明の効果】本発明のエアゾール製剤を構成する噴射剤は、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、イソペンタン及びn-ブタンであるため、オゾン層を破壊する虞のないものであり、環境上問題のないものである。更に本発明のエアゾール製剤では、プロカテロール又はその塩の噴射時における有効粒子が十分に得られ、分散性が良好であり、また長期保存後の再分散性が良好であり、長期保存後の粒度分布変化等も生じ難いという従来にない優れた性能を備えたものである。

### 【0016】

【実施例】以下に製剤例及び試験例を掲げて本発明をより一層明らかにする。

### 【0017】製剤例1

塩酸プロカテロール	0.220 g
1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン	500 g
イソペンタン	250 g
n-ブタン	250 g
大豆レシチン	0.300 g

上記各種成分を配合し、常法に従いエアゾール製剤を調製した。

### 【0018】製剤例2

塩酸プロカテロール	0.220 g
1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン	500 g
イソペンタン	250 g
n-ブタン	250 g
大豆レシチン	0.400 g

上記各種成分を配合し、常法に従いエアゾール製剤を調製した。

### 【0019】製剤例3

塩酸プロカテロール	0.220 g
1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン	500 g
イソペンタン	250 g
n-ブタン	250 g
大豆レシチン	0.500 g

上記各種成分を配合し、常法に従いエアゾール製剤を調製した。

### 【0020】製剤例4

塩酸プロカテロール	0.220 g
1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン	500 g
イソペンタン	250 g
n-ブタン	250 g
大豆レシチン	0.600 g

上記各種成分を配合し、常法に従いエアゾール製剤を調製した。

### 【0021】試験例1

上記製剤例1、3及び4で得られるエアゾール製剤につき、製造時及び37°Cで1ヶ月保存した時における有効粒子(4.7μm以下)の割合(%)をアンダーセン法に従い測定した。結果を表1に示す。

### 【0022】

#### 【表1】

製剤例	製造時	37°C1ヶ月
1	50.7%	48.7%
3	44.4%	50.2%
4	47.8%	48.1%

### 【0023】試験例2

上記製剤例2で得られるエアゾール製剤につき、製造時、室温で3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月及び12ヶ月、並びに37°Cで1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月及び9ヶ月保存した時における有効粒子(4.7μm以下)の割合(%)を

試験例1と同様にして測定した。結果を表2に示す。

【0024】

【表2】

室温				
製造時	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月
52.3%	49.4%	50.1%	48.5%	48.4%

37°C			
1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月
49.6%	50.0%	47.9%	48.1%